

## Synthese von Chloralsalicylamiden

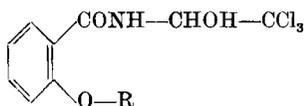
Von JOSEF KLOSA

### Inhaltsübersicht

Salicylamid und seine O-Äther, wie O-Äthoxy-salicylamid, setzen sich mit Chloralhydrat zu Chloralsalicylamiden (= o-Äthoxybenzoesäure-( $\beta$ -trichlor- $\alpha$ -hydroxy-äthyl)-amiden um.

Chloralhydrat ist das längst bekannte Schlafmittel. Es hat zwar eine Anzahl von Nebenwirkungen, jedoch muß beachtet werden, daß diese Nebenwirkungen in jahrzehntelanger Forschungsarbeit in Klinik und Labor erforscht sind, so daß Chloral gegenüber der Vielzahl von Schlafmitteln, die heute angeboten werden, immer noch — und mit Recht — in der Therapie eine große Rolle spielt. Es ist als Schlafmittel aus der Therapie nicht zu verdrängen. Die Arzneimittelsynthese bemüht sich seit Jahrzehnten, Chloral in solche Verbindungen überzuführen, in welchen die gute hypnotische und sedative Wirkung desselben bei Verminderung oder Beseitigung der Nebenwirkungen, wie schlechter Geschmack, Einwirkung auf Herz und Respiration erhalten bleibt. Und so finden wir bis in die neueste Patentliteratur hinein immer wieder neue Kondensationsprodukte zwischen Chloral und verschiedenen Körpern. Das Ziel jedoch, ein Sedativum mit gleich guter Wirkung wie diejenige des Chlorals und Beseitigung der Nebenwirkungen zu finden, konnte noch nicht ganz erreicht werden, so daß Chloral allen den zahlreichen Neuschöpfungen in der Klinik wegen der Billigkeit und zuverlässigen Schlafwirkung immer wieder vorgezogen wird.

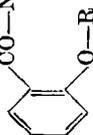
Wir kondensierten nun Trichloracetaldehyd und sein Hydrat mit Salicylamid und seinen o-Alkoxysalicylamid-derivaten und erhielten Verbindungen folgender Formel, also O-Alkoxy-benzoesäure-N-( $\beta$ -trichlor- $\alpha$ -oxyäthyl)-amide, kurz Chloralsalicylamide genannt, der nachstehenden Formel:



R = H, —CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> usw.

Zweckmäßig ist bei den Synthesen die Verwendung des festen Chloralhydrats. Die Salicylamide werden mit Chloralhydrat verrieben, wobei gewöhn-

Tabelle 1  
O-Alkoxysalicylamid-chlorale  
 $C_9H_7NO_3Cl_3$



Nr.	R	Summenformel	Mol.-Gew.	Analyse in %		Schmp. °C
				ber. N	Cl	
II.	H	$C_9H_8Cl_3NO_3$	284,5	4,93	37,50	120—122
III.	—CH <sub>3</sub>	$C_{10}H_{11}Cl_3NO_3$	298,5	4,69	35,73	152—154
IV.	—n C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$C_{13}H_{14}Cl_3NO_3$	326,6	4,29	32,63	138—140
V.	—iso C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	$C_{12}H_{14}Cl_3NO_3$	326,6	4,29	32,63	139—141
VI.	—n C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$C_{13}H_{16}Cl_3NO_3$	340,6	4,11	34,11	115—117
VII.	—iso C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	$C_{13}H_{16}Cl_3NO_3$	340,6	4,11	34,11	118—120
VIII.	—iso C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	$C_{14}H_{18}Cl_3NO_3$	354,6	3,95	30,08	104—106
IX.		$C_{16}H_{14}Cl_3NO_3$	374,6	3,74	28,47	155—157
X.		$C_{17}H_{16}Cl_3NO_3$	388,7	3,59	27,39	142—144
XI.		$C_{17}H_{16}Cl_3NO_4$	404,7	3,48	26,29	148—150
XII.		$C_{17}H_{16}Cl_3NO_4$	388,7	3,59	27,39	138—140
XIII.	—CH <sub>2</sub> —CH—OH	$C_{11}H_{11}Cl_3NO_4$	327,6	4,28	32,56	136—138
XIV.		$C_{12}H_{14}Cl_3NO_5$	358,6	3,91	29,74	132—134
XV.	—CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	$C_{12}H_{12}Cl_3NO_3$	324,6	4,33	32,87	131—133

lich die Masse bereits schmilzt. Nach Erwärmen auf dem Wasserbade wird die Schmelze vervollständigt, und es tritt in der Mehrzahl der Fälle bereits kurz nach dem Schmelzprozeß Erstarrung ein. Mit halogenierten Salicylamiden, wie 3,5-Dibrom-salicylamid, 5-Chlor-salicylamid, 5-Bromsalicylamid, 5-Jodsalicylamid, gelang uns die Kondensation nicht.

Die neuen Chloralsalicylamide (I—XV) lassen sich aus Benzol, Äthanol und Methanol umkristallisieren.

Die pharmakologische Prüfung ergab, daß O-Äthoxysalicylamidchloral (O-Äthoxybenzoesäure-N-( $\beta$ -trichlor- $\alpha$ -oxy-äthyl)-amid die besten Eigenschaften der Reihe zeigten. Es hat eine geringe Toxizität, gute Schlafwirkung, jedoch tritt vor Eintritt des Schlafes im Tierversuche eine Erregung der Tiere ein.

### Beschreibung der Versuche

#### O-Äthoxy-benzoesäure-N-( $\beta$ -trichlor- $\alpha$ -hydroxy-äthyl)-amid (I) [O-Äthoxysalicylamidchloral]

16,5 g O-Äthoxy-salicylamid werden mit 16,5 g Chloralhydrat gut verrieben, sodann wird auf dem Wasserbade unter Rühren auf 60 bis 80 °C erhitzt. Es tritt eine klare Schmelze ein. Nach 40 Minuten Erwärmen erstarrt das Reaktionsgemisch zu einer festen Kristallmasse. Es wird trotzdem noch 30 Minuten weiter erhitzt, sodann erkalten lassen und die Masse gepulvert.

Ausbeute etwa 30 g.

Aus Benzol umkristallisiert Schmp.: 152—154 °C, durch Lösen in Alkohol und Füllen mit Wasser, Schmp.: 148—150 °C.

$C_{11}H_{12}Cl_3NO_3$  (312,6) ber.: C 42,30; H 3,84; N 4,48; Cl 34,13;  
gef.: C 42,25; H 4,01; N 4,61; Cl 34,27.

Durch Verwendung verschiedener O-Alkoxy-salicylamide werden die in der Tab. 1 angegebenen neuen Körper erhalten. Diese sind in Alkohol löslich, ebenso Benzol, praktisch unlöslich in Wasser.

Berlin-Zehlendorf, Jänickestraße 13 (Privatlabor).

Bei der Redaktion eingegangen am 29. November 1963.